

NEUMATOSIS INTESTINAL Y NEUMOPERITONEO: NO SIEMPRE UNA INDICACIÓN QUIRÚRGICA

JULIO CÉSAR ROTONDARO¹, MANUEL MAYA², MAGALÍ GUTIERREZ¹,
GONZALO L. ECHAVARRIA¹, GUSTAVO H. BADARIOTTI¹

¹Servicio de Unidad de Cuidados Especiales, ²Servicio de Cirugía General,
Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Julio César Rotondaro, Unidad de Cuidados Intensivos, Sanatorio Mater Dei, San Martín de Tours 2952, 1425 Buenos Aires, Argentina

E-mail: rotondarojuliocesar@gmail.com

Recibido: 2-XI-2023

Aceptado: 22-XII-2023

Resumen

La neumatosis intestinal y el neumoperitoneo no son entidades patológicas en sí mismas, son signos radiológicos que resultan de alguna condición subyacente. En general, estos se asocian con procesos graves intra-abdominales que resultan en cirugías de urgencias con resecciones de intestino. A continuación, presentamos el caso de una mujer de 80 años, con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV en tratamiento con fulvestrant y ribociclib, que ingresó a nuestro centro por dolor abdominal y vómitos. Se diagnosticó neumatosis intestinal y neumoperitoneo por lo que se procedió a laparotomía exploradora por sospecha de isquemia intestinal. No hubo evidencia de necrosis o perforación intestinal por lo que no se realizó resección. Evolucionó durante la internación de forma satisfactoria y en el control tomográfico al mes del egreso hubo resolución completa del cuadro.

Si bien está descrito esta afectación en relación a los episodios de aumento de presión intraabdominal, como en la emesis, también se describió en pacientes con neoplasias, principalmente del tubo digestivo, ya sea por daño local o por toxicidad asociada a la quimioterapia. No encontramos reportes en la literatura de neumatosis intestinal vinculada a esta medicación antineoplásica en humanos. Probablemente en nuestro caso la etiología haya sido multifactorial. Es posible que el ribociclib haya jugado un rol, ya sea por un mecanismo indirecto

asociado a los vómitos y la inmunosupresión o directo sobre el enterocito debido a su mecanismo de acción celular no específico.

Palabras clave: neumatosis intestinal, neumoperitoneo, terapia intensiva, cáncer de mama, ribociclib

Abstract

Intestinal pneumatosis and pneumoperitonum: not always a surgical indication

Pneumatosis intestinalis and pneumoperitonum are not pathological entities in themselves, they are radiological signs that result from some underlying condition. In general, these are associated with serious intra-abdominal processes that result in emergency surgeries with bowel resections. Below, we present the case of an 80-year-old woman, diagnosed with stage IV breast cancer under treatment with fulvestrant and ribociclib, who was admitted to our center due to abdominal pain and vomiting. She was diagnosed with intestinal pneumatosis and pneumoperitonum, so she underwent exploratory laparotomy for suspected intestinal ischemia. There was no evidence of intestinal necrosis or perforation, so resection was not performed. She progressed satisfactorily during hospitalization and in the tomographic control one

month after discharge there was complete resolution of the condition.

Although this condition has been described in relation to episodes of increased intra-abdominal pressure, such as emesis, it has also been described in patients with neoplasms, mainly of the digestive tract, either due to local damage or toxicity associated with chemotherapy. We found no reports in the literature of pneumatosis intestinalis linked to this antineoplastic medication in humans. Probably in our case the etiology was multifactorial. It is possible that ribociclib played a role, either through an indirect mechanism associated with vomiting and immunosuppression or directly on the enterocyte due to its non-specific cellular mechanism of action.

Key words: pneumatosis intestinalis, pneumoperitoneum, intensive care, breast cancer, ribociclib

La neumatosis intestinal (NI) y el neumoperitoneo (NP) son la acumulación de gas en la pared intestinal y en el peritoneo respectivamente, que se observan en imágenes tanto radiográficas como tomográficas¹. Tienen un significado clínico variable, que va desde un hallazgo incidental o sintomático leve, hasta una lesión grave intra-abdominal, que pone en riesgo la vida, con requerimientos de intervención quirúrgica urgente^{1,2}. Los mecanismos patológicos que subyacen son heterogéneos y son éstos los que marcan la evolución y el pronóstico². Se desconoce la causa exacta de producción de gas intramural, aunque se describen diferentes procesos que intervienen en la generación de aire y el arribo a la mucosa, submucosa o serosa. En el mismo sentido, el NP se vincula a la abrasión de quistes aéreos

en la pared opuesta a la luz intestinal, cuando no existe ruptura de víscera hueca^{1,2}.

Caso clínico

Mujer de 80 años, con diagnósticos previos de diverticulosis colónica y cáncer de mama estadio IV, con metástasis hepáticas, óseas y pulmonares por lo que comenzó tratamiento con ribociclib y fulvestrant 3 años previos; actualmente en remisión completa. Refirió veinte días previos a la consulta dolor abdominal, localizado en epigastrio y hemiabdomen izquierdo, intermitente, agravado post ingesta, asociado a náuseas y vómitos biliosos que atenúan el dolor. Negó fiebre u otros síntomas acompañantes. Consultó a nuestro centro, 10 días previos al ingreso, donde se realizó ecografía y estudios de laboratorio sin hallazgos patológicos. Por persistencia de síntomas ingresó a la institución. Se constató: TA 140/90 mmHg, Fc 100 LPM, Fr 18 RPM, Sat 98% (0.21), afebril. Buena perfusión periférica, abdomen distendido, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, sin signos de reacción peritoneal. Laboratorio: HTO 34%, Hb 11.8 g/dl, GB 4500/mm³, plaquetas 230 000/mm³, Cr 0.6 mg/dl, Ur 13 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Cl 101 mEq/l, pH 7.37, HCO₃⁻ 22, lactato 1.6 mmol/ y LDH 212 UI/l. En la tomografía de abdomen y pelvis con contraste endovenoso se evidenció neumoperitoneo a predominio de abdomen superior y neumatosis parietal de asas intestinales y calcificaciones en la aorta abdominal. No se observó líquido libre peritoneal. (Fig. 1 A y B) Por sospecha de isquemia intestinal se realizó laparotomía de urgencia en donde se constató en el intestino delgado, desde 10 cm distal al ángulo de Treitz hasta 1 metro de la válvula ileocecal, estructuras cupuliformes en la pared, con predominio en su borde mesentérico, compatibles con quistes aéreos que al tacto crepitaban.

Figura 1 | A y B: Tomografía de abdomen y pelvis con contraste endovenoso al ingreso. Las puntas de flechas negras señalan el aire en la pared del intestino delgado. Las puntas de flechas blancas señalan aire en la cavidad peritoneal. No se observa distensión, líquido libre abdominal o gas venoso portal. C: Tomografía de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso un mes posterior al egreso. No se observó neumatosis intestinal ni neumoperitoneo



La vitalidad estaba conservada y no había signos de necrosis o perforación (Fig. 2 A y B).

Se decidió no resecar. En el post operatorio se administró ceftriaxona metronidazol, que se suspendió al día cinco luego del resultado negativo del cultivo del líquido abdominal. Asimismo, completó un periodo de reposo digestivo asociado a alimentación parenteral total. Evolucionó sin requerimiento de drogas vasoactivas y sin signos de irritación peritoneal. La paciente fue dada de alta al décimo día sin la medicación antineoplásica. Fue evaluada un mes luego de la internación, se realizó nueva tomografía de abdomen y pelvis que evidenció resolución completa del cuadro abdominal (Fig. 1 C).

Se cuenta con consentimiento informado para la publicación del caso.

Discusión

La NI es la acumulación de aire en la pared del intestino que se pone de manifiesto con imágenes radiográficas y/o tomográficas (Fig. 1 A y B), esta última con mayor sensibilidad¹. Probablemente la incidencia de NI y NP estén en aumento debido al uso masivo de la tomografía computada, y con esto el incremento de las causas que no ponen en riesgo la vida del paciente⁶. En la macroscopia se puede observar formaciones cupuliformes de aspecto quístico cargadas de aire en la serosa, al tacto producen crepitaciones, tal como ocurrió en nuestra paciente (Fig. 2 A y B).

La NI y el NP son signos que en ciertas circunstancias están asociados a cuadros de elevada mortalidad y de necesidad quirúrgica de urgencia, como son la isquemia mesentérica aguda y la perforación de víscera hueca respectivamente. En algunos casos no se verifican estas etiologías y la evolución clínica del paciente es favorable sin resección de víscera como ocurrió en nuestra paciente. Uno de los desafíos en pacientes con NI, consiste en evitar la laparotomía exploradora si no es requerida. Para la toma de decisiones nos debemos apoyar en ciertos signos radiológicos acompañantes, de laboratorio y por supuesto de la evolución clínica². En este sentido, existen estudios observacionales, retrospectivos, en población adulta y niños, que evaluaron las variables imagenológicas y clínicas que se asociaron con malos resultados de forma significativa, ellas son: gas venoso portal, líquido libre abdominal, compromiso del intestino delgado, engrosamiento y la ausencia de contraste en la pared intestinal²⁻⁶. Las variables del laboratorio y clínicas son la hiperlactacidemia, la acidemia, el aumento de la creatinemia, cambios en el abdomen (signos peritoneales) y el requerimiento de drogas vasoactivas²⁻⁶. Si bien los resultados de estos estudios son disímiles, los autores concuerdan que es en la conjunción del análisis de los datos clínicos, imagenológicos y de labo-

Figura 2 | A y B: Se observa el intestino delgado vital. Se observan imágenes cupuliformes, quísticas señaladas con las puntas de flechas que predominan en el borde mesentérico. Al tacto se destacan las crepitaciones A y B: Se observa el intestino delgado vital. Se observan imágenes cupuliformes, quísticas señaladas con las puntas de flechas que predominan en el borde mesentérico. Al tacto se destacan las crepitaciones



ratorio con la que se arriba a una determinación certera⁶. En nuestra paciente había síntomas de dolor abdominal, la afectación estaba localizada en el intestino delgado y se observó calcificaciones en la aorta abdominal por tomografía que sembraron la duda razonable de isquemia intestinal y perforación de víscera hueca. Se realizó la laparotomía de urgencia, se corroboró vitalidad del intestino delgado e indemnidad en todo su recorrido por lo que no se realizó resección.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se produce y se acumula aire por debajo de la lámina propia. Tres son las hipótesis que se describen; el aumento de producción de hidrógeno por parte de bacterias intraluminales, el aumento de la presión intraluminal y la progresión de aire desde el mediastino hasta el peritoneo^{1,2}. Vinculada a la primera, se realizaron estudios en donde se midió el hidrógeno de aire espirado a los pacientes con NI, éstos tuvieron mayor cantidad de dicho gas que los controles y se redujo con la administración de antibióticos⁷.

Múltiples son las etiologías que se asocian a NI que no ponen en riesgo al paciente: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias colónicas, quimioterapia, inmunosupresión, enfermedades inflamatorias intestinales, etc⁶.

En una serie de casos y controles de pacientes con cáncer y NI, fueron más frecuentes las causas "benignas" que las clínicamente preocupantes de NI y se las vinculó con neoplasias de origen principalmente del tubo digestivo y en relación a quimioterapia que producen citotoxicidad intestinal^{2,3}. Así mismo en un metanálisis publicado en el año 2022, que evaluó a paciente con cáncer y NI, los tumores más frecuentes relacionados fueron; los de localización en el sistema respiratorio (29.2%), el sistema gastrointestinal (27.8%), el cáncer de mama representó un 5%. Otro dato importante fue que en la mayoría de los casos los tumores eran metastásico. Alrededor del 30% de estos pacientes estaban asintomáticos al momento del diagnóstico y fue un hallazgo. La muerte se desarrolló en el 12% de los pacientes. El 27% de los casos ocurrió por terapia citotóxica (el más implicado fue el fluoracilo) y el 51% de los casos relacionado con la terapia dirigida (el más implicado fue sunitinib)⁸. Nuestra paciente se encontraba en tratamiento

con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclinas 4 y 6, ribociclib, que tienen como principales efectos adversos la neutropenia/leucopenia, toxicidad respiratoria, toxicidad hepatocelular y la prolongación del QTc^{9,10}. No hay casos en la literatura que vinculen a estas drogas con NI o NP. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en ratas, por Stephane Thibault y col., en donde se exploró la toxicidad dependiente de dosis de abemaciclib, palbociclib y ribociclib, se constataron síntomas digestivos. Se realizó biopsia de intestino delgado, en las ratas tratadas con abemaciclib, se observaron cambios degenerativos del enterocito y vacuolización de las membranas¹¹.

Si bien el ribociclib es el más específico de estas drogas, no está exento de producir daño intestinal como un fenómeno de clase, síntomas como diarrea, náuseas y vómitos, como lo demostró el estudio MONALEESA-2⁹⁻¹¹.

Creemos que en nuestro caso la etiología de la NI y del NP fue multifactorial y que el ribociclib contribuyó de manera directa y/o indirecta al desarrollo. En relación al daño indirecto, el ribociclib es un agente causal de leucopenia y síntomas digestivos como náuseas y vómitos: el estado de inmunocompromiso podría favorecer el crecimiento bacteriano intestinal y el aumento en la producción de hidrógeno. Se sabe que las náuseas y vómitos son conocidos factores relacionados con el aumento de la presión intraabdominal. Vinculado al daño directo, no descartamos que el ribociclib haya producido daño al enterocito, dado su mecanismo de acción inespecífico a nivel del ciclo celular y los antecedentes del abemaciclib^{1,2-11}.

La NI y el NP son signos radiológicos que su magnitud no se correlaciona con los resultados, sino que deben ser interpretados de acuerdo al cuadro clínico del paciente y a otros signos acompañantes radiológicos y de laboratorio, que pueden implicar gravedad, como ya fue mencionado previamente^{1,2}. Es importante tener dichos elementos en cuenta para evitar cirugías innecesarias que suponen un daño al paciente y un costo adicional al sistema de salud. En ese sentido es crucial el seguimiento clínico estrecho para una eventual intervención de urgencia³⁻⁶.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Sharp J, Chuang K. Benign pneumatosis intestinalis: a case report and review of the literature. *Fed Pract* 2022; 39: 281-5.
2. Vanderschueren L, Coulier B. Massive benign pneumatosis intestinalis. *J Belg Soc Radiol* 2020; 104: 67.
3. Lee KS, Hwang S, Hurtado Rúa SM, Janjigian YY, Gollub MJ. Distinguishing benign and life-threatening pneumatosis intestinalis in patients with cancer by CT imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 1042-7.
4. Olson DE, Kim YW, Ying J, Donnelly LF. CT predictors for differentiating benign and clinically worrisome pneumatosis intestinalis in children beyond the neonatal period. *Radiology* 2009; 253: 513-9.
5. Ko S, Hong SS, Hwang J, Kim HJ, Chang YW, Lee E. Benign versus life-threatening causes of pneumatosis intestinalis: differentiating CT features. *Rev Assoc Med Bras* 2018; 64: 543-8.
6. Ho LM, Paulson EK, Thompson WM. Pneumatosis intestinalis in the adult: benign to life-threatening causes. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1604-13.
7. Christl SU, Gibson GR, Murgatroyd PR, Scheppach W, Cummings JH. Impaired hydrogen metabolism in pneumatosis cystoides intestinalis. *Gastroenterology* 1993; 104: 392-7.
8. Gazzaniga G, Villa F, Tosi F, et al. Pneumatosis intestinalis induced by anticancer treatment: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 1666.
9. Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021; 21: 283-98.
10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541-7.
11. Thibault S, Hu W, Hirakawa B, et al. Intestinal toxicity in rats following administration of CDK4/6 inhibitors is independent of primary pharmacology. *Mol Cancer Ther* 2019; 18: 257-66.